

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PERCEVAL PLUS****Bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale
sans suture**

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 25 mars 2025**

Faisant suite à l'examen du 11 mars 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 mars 2025.

Demandeur : CORCYM France SAS (France)**Fabricant** : CORCYM S.r.l. (Italie) et CORCYM Canada Corp. (Canada) (Pays)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. L'insuffisance aortique pure constitue une non-indication.
Service Rendu (SR)	Suffisant
Type d'inscription	Nom de marque sur la liste intra-GHS
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 23/04/2024, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

Une méta-analyse comparant, d'une part, la gamme PERCEVAL au TAVI en termes de sécurité et d'efficacité et d'autre part, décrivant les résultats de sécurité de la gamme PERCEVAL à moyen et long terme.

Données spécifiques :

L'étude post-commercialisation, prospective, multicentrique à simple bras MANTRA (protocole et rapport d'étude fournis). Cette étude vise à recueillir les données sur la sécurité et les performances des produits du portefeuille CORCYM dans le traitement des valvulopathies aortiques mitrales et tricuspides. Une extraction des résultats spécifiques à PERCEVAL PLUS en position aortique est disponible pour 535 patients suivis jusqu'à 1 an.

Éléments conditionnant le Service Rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable PERCEVAL PLUS est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	En sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats actualisés de l'étude MANTRA. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).
Population cible	La population cible des patients avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 26 250 patients par an. Toutes indications confondues (sténose et insuffisance aortique), la population traitée avec une chirurgie de la valve aortique est de l'ordre de 12 000 patients annuels sur les quatre dernières années.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service Rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	17
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	18
7. Durée d'inscription proposée	18
8. Population cible	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

1.2 Modèles et références

Les références concernées par la demande sont les suivantes :

Référence	Taille	Diamètre de l'anneau aortique (mm)	Hauteur de la racine aortique (mm)	Diamètre de la jonction sinotubulaire ($\leq 1,3 A$) (mm)	IUD-ID Italie	IUD-ID Canada
PVF-S	S	19 – 21	< 21,0	$\leq 24,7 - 27,3$	08022057015365	00896208000818
PVF-M	M	21 – 23	< 22,5	$\leq 27,3 - 29,9$	08022057015372	00896208000801
PVF-L	L	23 – 25	< 24,0	$\leq 29,9 - 32,5$	08022057015389	00896208000795
PVF-XL	XL	25 – 27	< 25,0	$\leq 32,5 - 35,1$	08022057015396	00896208000825

Les bioprothèses PERCEVAL PLUS sont associées au kit d'accessoires PERCEVAL RELYON PAK et des calibreurs :

Référence	IUD-ID Italie	IUD-ID Canada
PERCEVAL RELYON PAK-S	08022057015532	Non applicable
PERCEVAL RELYON PAK-M	08022057015549	
PERCEVAL RELYON PAK-L	08022057015556	
PERCEVAL RELYON PAK-XL	08022057015563	
Calibreurs ICV1219	Non applicable	

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La bioprothèse est conservée unitairement dans une solution stérile tamponnée sans aldéhyde.

Le kit d'accessoires RELYON PAK est stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. L'insuffisance aortique pure constitue une non-indication. »

2. Historique du remboursement

La bioprothèse PERCEVAL PLUS a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2020. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 10/06/2020 (Journal officiel du 16/06/2020).

Les kits d'accessoires RELYON PAK ont été évalués par la Commission en 2023. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 06/10/2023 (Journal officiel du 13/10/2023).

En 2024, la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications de PERCEVAL PLUS à tous les patients nécessitant un remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. Cette modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté³ du 02/08/2024 (Journal officiel du 06/08/2024).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

La bioprothèse PERCEVAL PLUS est composée de trois feuillets en péricarde bovin (stabilisé dans une solution tamponnée à base de glutaraldéhyde) montés sur un stent auto-expansible en Nitinol. Elle est conservée dans une solution stérile tamponnée sans aldéhyde. La bioprothèse étant fournie démontée, le diamètre nécessite d'être réduit avant l'implantation afin de permettre son chargement sur le support.

La bioprothèse PERCEVAL PLUS est une évolution incrémentale de la bioprothèse PERCEVAL S. Elles diffèrent par les éléments suivants :

- Le traitement tissulaire (réduction des phospholipides notamment) ;
- La diminution de la protrusion ventriculaire pour la bioprothèse de taille XL (objectif de réduction du taux d'implantation de stimulateur cardiaque).

¹ Arrêté du 10/06/2020 relatif à l'inscription de la valve chirurgicale biologique PERCEVAL PLUS de la société LIVANOVA SAS au titre I de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L.165-11 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 16/06/2020. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041996302?init=true&page=1&query=perceval+plus&searchField=ALL&tab_selection=all [consulté le 28/03/2025]

² Arrêté du 06/10/2023 portant modification des conditions d'inscription des valves cardiaques chirurgicales biologiques PERCEVAL PLUS de la société CORCYM France SAS au titre I de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L.165-11 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13/10/2023. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048198061?init=true&page=1&query=perceval+plus&searchField=ALL&tab_selection=all [consulté le 28/03/2025]

³ Arrêté du 02/08/2024 portant modification des conditions d'inscription des bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales PERCEVAL PLUS et PERCEVAL S de la société CORCYM France au titre I de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L.165-11 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 06/08/2024. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050074416?init=true&page=1&query=perceval+plus&searchField=ALL&tab_selection=all [consulté le 28/03/2025]

3.3 Fonctions assurées

L'objectif est le remplacement de la valve aortique (native ou prothèse) avec rétrécissement serré. Les valves sans suture font appel à des techniques chirurgicales conventionnelles ou mini-invasives avec résection de la valve native ou retrait de la valve préalablement implantée.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 77), es actes associés au remplacement chirurgical de la valve aortique avec bioprothèse avec armature sont repris dans le tableau suivant :

DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.

4. Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué ce dispositif à plusieurs reprises :

	Avis du 02/06/2020⁴ :
Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
SA	Suffisant
Données analysées	Aucune donnée clinique spécifique à PERCEVAL PLUS n'était disponible. Cependant, PERCEVAL PLUS étant une évolution technologique de la valve PERCEVAL S, considérant que les modifications étaient de nature incrémentale (ajout d'un traitement antiphospholipides et diminution de la protusion ventriculaire pour la taille 27 mm), les données retenues spécifiques à la valve PERCEVAL S pouvaient être extrapolées à la valve PERCEVAL PLUS. Ainsi, avaient été retenues les données suivantes : – Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à démontrer la non infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S par rapport aux valves chirurgicales avec suture conventionnelles sur un taux de MACCE à un an de suivi chez 910 patients randomisés. – Deux publications portant sur des études observationnelles visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve sans suture PERCEVAL S. La première publication portait sur 731 patients avec un suivi à 30 jours et supérieur à 30 jours. La seconde portait sur 537 patients suivis jusqu'à 1 an.
Conditions de renouvellement	Aucune étude post-inscription spécifique n'était attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devait apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devaient également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).

	Avis du 11/07/2023⁵ - Modification des conditions d'inscription avec l'ajout de références de kits d'implantation :
Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
SA	Suffisant
Données analysées	Aucune étude spécifique au kit d'accessoires faisant l'objet de la demande n'était fournie. Une nouvelle étude observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras non spécifique réalisée en conditions réelles d'utilisation avait été fournie.

⁴ Avis de la Commission du 02/06/2020 relatif à PERCEVAL PLUS, Bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture. HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6178_PERCEVAL%20PLUS_2_juin_2020_\(6178\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6178_PERCEVAL%20PLUS_2_juin_2020_(6178)_avis.pdf) [consulté le 28/03/2025]

⁵ Avis de la Commission du 11/07/2023 relatif à PERCEVAL PLUS, Bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture. HAS ; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7274_PERCEVAL%20PLUS_11%20juillet%202023_7274_avis.pdf [consulté le 28/03/2025]

	Avis du 11/07/2023⁵ - Modification des conditions d'inscription avec l'ajout de références de kits d'implantation :
	Elle portait sur les bioprothèses PERCEVAL S (de précédente génération) et PERCEVAL PLUS, avec 1652 patients implantés avec suivi jusqu'à 5 ans.
Conditions de renouvellement	Identiques à l'avis du 02/06/2020 ⁴

	Avis du 23/04/2024⁶ - Modification des conditions d'inscription avec extension d'indication :
Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
SA	Suffisant
Données analysées	Données non spécifiques : Ont été retenus : – Une méta-analyse portant sur 3 196 patients visant à décrire les résultats obtenus à jusqu'à 5 ans de suivi avec les bioprothèses de la gamme PERCEVAL. – Les résultats du registre SURE-AVR portant sur 1 652 patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse de la gamme PERCEVAL. – Une étude monocentrique avec collecte rétrospective des données mettant en parallèle deux cohortes : celle avec l'ancienne technique de dimensionnement de la bioprothèse PERCEVAL S et celle avec la nouvelle technique de dimensionnement. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact du dimensionnement de la bioprothèse PERCEVAL S chez 786 patients. Les résultats étaient disponibles à 30 jours de suivi. Données spécifiques : Les résultats à 30 jours du registre post-commercialisation MANTRA évaluant les bioprothèses aortiques, mitrales et tricuspides du demandeur avec des résultats individualisables pour la bioprothèse PERCEVAL PLUS en position aortique (301 patients) ont été retenus.
Conditions de renouvellement	Identiques à l'avis du 02/06/2020 ⁴

⁶ Avis de la Commission du 23/04/2024 relatif à PERCEVAL PLUS, Bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture. HAS ; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7426_PERCEVAL_PLUS_23%20avril%202024_7426_avis.pdf [consulté le 28/03/2025]

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Quatre publications non spécifiques ont été fournies :

- Une méta-analyse visant à comparer la gamme PERCEVAL au TAVI⁷. Cette publication a été retenue et est décrite ci-dessous.
- Une sous-analyse de l'étude contrôlée randomisée PERSIST-AVR⁸. Cette étude visait à comparer à 1 an la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle au remplacement valvulaire aortique avec la valve sans suture de précédente génération PERCEVAL S. Cette sous-analyse a pour objectif de comparer PERCEVAL S (de précédente génération) aux bioprothèses conventionnelles selon la voie d'abord (sternotomie ou mini-sternotomie) chez les patients avec remplacement valvulaire aortique isolé. Les résultats complets à 1 an de cette étude ayant déjà été analysés et cette sous-analyse n'étant pas dimensionnée pour conclure, elle n'a pas été retenue.
- Le registre SURE-AVR⁹. Cette publication n'a pas été retenue dans la mesure où d'une part, elle a été incluse dans la méta-analyse⁷ prise en compte par ailleurs et d'autre part, elle a déjà été analysée par la Commission dans son avis de 2024⁶.
- Une étude monocentrique avec collecte rétrospective des données de 784 patients¹⁰. Cette publication n'a pas été retenue dans la mesure où elle a été incluse dans la méta-analyse⁷ prise en compte par ailleurs.

⁷ Ali-Hasan-Al-Saegh S, Takemoto S, Shafiei S, Yavuz S, Rad A, Amanoiv L, *et al.* Sutureless aortic valve replacement with PERCEVAL bioprosthesis superior to transcatheter aortic valve implantation: a promising option for the gray-zone of aortic valve replacement procedures – A state of the art systematic review, meta-analysis and future directions. *J Clin Med.* 2024;13(16) :4887. doi :10.3390/jcm13164887.

⁸ Fischlein T, Caporali E, Folliguet T, Kappert U, Meuris B, Shrestha M, *et al.* Randomized controlled trial between conventional versus sutureless bioprostheses for aortic valve replacement: impact of mini and full sternotomy access at 1-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2022;368:56-61.

⁹ Concistré G, Baghai M, Santarpino G, Royse A, Scherner M, Troise G *et al.* Clinical and hemodynamic outcomes of the PERCEVAL sutureless aortic valve from a real-world registry. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023;36(6):ivad103. doi:10.1093/icvts/ivad103.

¹⁰ Lamberigts M, Szeceł D, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: thirteen years of experience in 784 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;167(5):1724-1732.e1.

Méta-analyse

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																																																
Ali-Hasan-Al-Saegh <i>et al.</i> 2024 ⁷	Comparer l'efficacité et la sécurité du remplacement de la valve aortique par la bioprothèse de la gamme Perceval par rapport au TAVI à moyen et long terme pour les patients (1^{ère} partie de l'étude) et fournir des résultats de survie et d'évènements indésirables de la gamme Perceval à partir à moyen et long terme (2^{nde} partie de l'étude). Il s'agissait également de comparer PERCEVAL au TAVI pour les patients à haut risque chirurgical opérables (zone grise). 1^{ère} partie : P = patients avec valvulopathie aortique I = PERCEVAL C = TAVI O = données à court et moyen terme Type d'étude : articles originaux. Etudes expérimentales, étude de cas, résumés de conférence, lettres, éditoriaux, revues exclues. 2^{nde} partie : Etudes randomisées ou observationnelles portant sur PERCEVAL (moyen terme jusqu'à 5 ans, à partir de 5 ans : long terme) Bases de données consultées : PubMed, PubMed Central, OVID Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Sciences. Recherche jusqu'à mai 2024. Sélection des abstracts et articles par 2 à 4 personnes avec résolution des conflits par les auteurs seniors. Utilisation d'un modèle à effet fixe pour une hétérogénéité I² < 50%, sinon utilisation d'un modèle à effet aléatoire.	1^{ère} partie : comparaison PERCEVAL vs TAVI, 12 études incluses <table><tr><th>Principaux critères</th><th>Résultats (Odds ratio)</th></tr><tr><td>Mortalité hospitalière</td><td>* 0,83 IC_{95%} [0,33 ; 2,09], I²=46%</td></tr><tr><td>Mortalité à 30 jours</td><td>* 0,58 IC_{95%} [0,30 ; 1,14], I²=11%</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires imp. à sévères</td><td>* 0,14 IC_{95%} [0,07 ; 0,28], I²=0%</td></tr><tr><td>Implantations de stim. cardiaques</td><td>* 0,76 IC_{95%} [0,48 ; 1,19], I²=57%</td></tr><tr><td>Mismatch patient-prothèse</td><td>* 1,13 IC_{95%} [0,56 ; 2,24], I²=57%</td></tr><tr><td>Succès du dispositif</td><td>** 1,94 IC_{95%} [0,63 ; 5,99], I²=81%</td></tr><tr><td>Rupture de l'anneau</td><td>* 1 IC_{95%} [0,10 ; 9,75], I²=0%</td></tr><tr><td>Conversion chirurgicale</td><td>* 0,34 IC_{95%} [0,05 ; 2,29], I²=0%</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde</td><td>* 0,44 IC_{95%} [0,23 ; 0,86], I²=0%</td></tr><tr><td>Nouvelle fibrillation atriale</td><td>* 9,42 IC_{95%} [5,68 ; 15,64], I²=0%</td></tr><tr><td>Bloc de branche gauche</td><td>* 0,60 IC_{95%} [0,38 ; 0,92], I²=0%</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>* 0,73 IC_{95%} [0,44 ; 1,20], I²=0%</td></tr><tr><td>Saignements majeurs</td><td>* 4,44 IC_{95%} [1,85 ; 10,64], I²=86%</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>* 0,12 IC_{95%} [0,05 ; 0,28], I²=0%</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aiguë</td><td>* 1,55 IC_{95%} [0,56 ; 4,32], I²=72%</td></tr><tr><td>Durée du séjour hospitalier</td><td>* 2,70 IC_{95%} [1,37 ; 4,04], I²=95%</td></tr></table> * si < 1 = en faveur de PERCEVAL ** si > 1 = en faveur de PERCEVAL 2^{nde} partie : PERCEVAL, 16 études <table><tr><th>Principaux critères</th><th>Résultats (taux estimé)</th></tr><tr><td colspan="2">A moyen terme</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire sévère</td><td>0,4% IC_{95%} [0,1 ; 0,8], I²=62,43%</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>1,6% IC_{95%} [-0,1% ; 3,3], I²=68,39%</td></tr><tr><td>Détérioration struct. de la valve</td><td>1,4% IC_{95%} [0,5 ; 2,3], I²=85,95%</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>0,5% IC_{95%} [0,1 ; 1], I²=20,39%</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>1,5% IC_{95%} [0,7 ; 2,3], I²=74,22%</td></tr><tr><td>Explantation</td><td>1,4% IC_{95%} [0,6 ; 2,1], I²=79,32%</td></tr><tr><td colspan="2">A long terme</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td>0,5% IC_{95%} [0 ; 1], I²=73%</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>2,6% IC_{95%} [0 ; 5,6], I²=54,64%</td></tr><tr><td>Détérioration struct. de la valve</td><td>2,7% IC_{95%} [1,6 ; 3,8], I²=48,74%</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>1,6% IC_{95%} [1 ; 2,3], I²=0%</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>1,7% IC_{95%} [0,1 ; 3,3], I²=78,46%</td></tr><tr><td>Explantation</td><td>1% IC_{95%} [0,4 ; 1,7], I²=31,5%</td></tr></table>	Principaux critères	Résultats (Odds ratio)	Mortalité hospitalière	* 0,83 IC _{95%} [0,33 ; 2,09], I ² =46%	Mortalité à 30 jours	* 0,58 IC _{95%} [0,30 ; 1,14], I ² =11%	Fuites paravalvulaires imp. à sévères	* 0,14 IC _{95%} [0,07 ; 0,28], I ² =0%	Implantations de stim. cardiaques	* 0,76 IC _{95%} [0,48 ; 1,19], I ² =57%	Mismatch patient-prothèse	* 1,13 IC _{95%} [0,56 ; 2,24], I ² =57%	Succès du dispositif	** 1,94 IC _{95%} [0,63 ; 5,99], I ² =81%	Rupture de l'anneau	* 1 IC _{95%} [0,10 ; 9,75], I ² =0%	Conversion chirurgicale	* 0,34 IC _{95%} [0,05 ; 2,29], I ² =0%	Infarctus du myocarde	* 0,44 IC _{95%} [0,23 ; 0,86], I ² =0%	Nouvelle fibrillation atriale	* 9,42 IC _{95%} [5,68 ; 15,64], I ² =0%	Bloc de branche gauche	* 0,60 IC _{95%} [0,38 ; 0,92], I ² =0%	Accident vasculaire cérébral	* 0,73 IC _{95%} [0,44 ; 1,20], I ² =0%	Saignements majeurs	* 4,44 IC _{95%} [1,85 ; 10,64], I ² =86%	Complications vasculaires majeures	* 0,12 IC _{95%} [0,05 ; 0,28], I ² =0%	Insuffisance rénale aiguë	* 1,55 IC _{95%} [0,56 ; 4,32], I ² =72%	Durée du séjour hospitalier	* 2,70 IC _{95%} [1,37 ; 4,04], I ² =95%	Principaux critères	Résultats (taux estimé)	A moyen terme		Fuite paravalvulaire sévère	0,4% IC _{95%} [0,1 ; 0,8], I ² =62,43%	Nouveau stimulateur cardiaque	1,6% IC _{95%} [-0,1% ; 3,3], I ² =68,39%	Détérioration struct. de la valve	1,4% IC _{95%} [0,5 ; 2,3], I ² =85,95%	Endocardite	0,5% IC _{95%} [0,1 ; 1], I ² =20,39%	Accident vasculaire cérébral	1,5% IC _{95%} [0,7 ; 2,3], I ² =74,22%	Explantation	1,4% IC _{95%} [0,6 ; 2,1], I ² =79,32%	A long terme		Fuite paravalvulaire	0,5% IC _{95%} [0 ; 1], I ² =73%	Nouveau stimulateur cardiaque	2,6% IC _{95%} [0 ; 5,6], I ² =54,64%	Détérioration struct. de la valve	2,7% IC _{95%} [1,6 ; 3,8], I ² =48,74%	Endocardite	1,6% IC _{95%} [1 ; 2,3], I ² =0%	Accident vasculaire cérébral	1,7% IC _{95%} [0,1 ; 3,3], I ² =78,46%	Explantation	1% IC _{95%} [0,4 ; 1,7], I ² =31,5%	Restriction de langage non détaillée. Absence de mention de recherche de la littérature grise. Etudes incluses de faible qualité méthodologiques : la plupart des études incluses dans la 1^{ère} partie étaient des études non prospectives, non randomisées et la moitié étaient monocentriques. Dans la seconde partie, 12/16 études avec recueil rétrospectif des données et 10/16 études monocentriques. Certaines analyses sont grevées d'une forte hétérogénéité. Presque l'intégralité des études ont été réalisées selon l'ancienne technique de dimensionnement.
Principaux critères	Résultats (Odds ratio)																																																																		
Mortalité hospitalière	* 0,83 IC _{95%} [0,33 ; 2,09], I ² =46%																																																																		
Mortalité à 30 jours	* 0,58 IC _{95%} [0,30 ; 1,14], I ² =11%																																																																		
Fuites paravalvulaires imp. à sévères	* 0,14 IC _{95%} [0,07 ; 0,28], I ² =0%																																																																		
Implantations de stim. cardiaques	* 0,76 IC _{95%} [0,48 ; 1,19], I ² =57%																																																																		
Mismatch patient-prothèse	* 1,13 IC _{95%} [0,56 ; 2,24], I ² =57%																																																																		
Succès du dispositif	** 1,94 IC _{95%} [0,63 ; 5,99], I ² =81%																																																																		
Rupture de l'anneau	* 1 IC _{95%} [0,10 ; 9,75], I ² =0%																																																																		
Conversion chirurgicale	* 0,34 IC _{95%} [0,05 ; 2,29], I ² =0%																																																																		
Infarctus du myocarde	* 0,44 IC _{95%} [0,23 ; 0,86], I ² =0%																																																																		
Nouvelle fibrillation atriale	* 9,42 IC _{95%} [5,68 ; 15,64], I ² =0%																																																																		
Bloc de branche gauche	* 0,60 IC _{95%} [0,38 ; 0,92], I ² =0%																																																																		
Accident vasculaire cérébral	* 0,73 IC _{95%} [0,44 ; 1,20], I ² =0%																																																																		
Saignements majeurs	* 4,44 IC _{95%} [1,85 ; 10,64], I ² =86%																																																																		
Complications vasculaires majeures	* 0,12 IC _{95%} [0,05 ; 0,28], I ² =0%																																																																		
Insuffisance rénale aiguë	* 1,55 IC _{95%} [0,56 ; 4,32], I ² =72%																																																																		
Durée du séjour hospitalier	* 2,70 IC _{95%} [1,37 ; 4,04], I ² =95%																																																																		
Principaux critères	Résultats (taux estimé)																																																																		
A moyen terme																																																																			
Fuite paravalvulaire sévère	0,4% IC _{95%} [0,1 ; 0,8], I ² =62,43%																																																																		
Nouveau stimulateur cardiaque	1,6% IC _{95%} [-0,1% ; 3,3], I ² =68,39%																																																																		
Détérioration struct. de la valve	1,4% IC _{95%} [0,5 ; 2,3], I ² =85,95%																																																																		
Endocardite	0,5% IC _{95%} [0,1 ; 1], I ² =20,39%																																																																		
Accident vasculaire cérébral	1,5% IC _{95%} [0,7 ; 2,3], I ² =74,22%																																																																		
Explantation	1,4% IC _{95%} [0,6 ; 2,1], I ² =79,32%																																																																		
A long terme																																																																			
Fuite paravalvulaire	0,5% IC _{95%} [0 ; 1], I ² =73%																																																																		
Nouveau stimulateur cardiaque	2,6% IC _{95%} [0 ; 5,6], I ² =54,64%																																																																		
Détérioration struct. de la valve	2,7% IC _{95%} [1,6 ; 3,8], I ² =48,74%																																																																		
Endocardite	1,6% IC _{95%} [1 ; 2,3], I ² =0%																																																																		
Accident vasculaire cérébral	1,7% IC _{95%} [0,1 ; 3,3], I ² =78,46%																																																																		
Explantation	1% IC _{95%} [0,4 ; 1,7], I ² =31,5%																																																																		

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

L'étude post-commercialisation prospective, multicentrique à simple bras MANTRA visant à recueillir les données sur la sécurité et les performances des produits du portefeuille CORCYM dans le traitement des valvulopathies aortiques mitrales et tricuspides est fournie sous la forme :

- D'un protocole et d'un rapport d'étude portant sur 535 patients ayant reçu une bioprothèse PERCEVAL PLUS en position aortique avec des résultats jusqu'à 1 an. Ces données sont détaillées ci-dessous.
- D'une publication portant sur 328 patients ayant reçu une bioprothèse PERCEVAL PLUS en position aortique suivis 30 jours¹¹. Disposant de résultats plus complets avec le protocole et le rapport d'étude plus récent, cette publication n'a pas été retenue.

¹¹ Micovic S, Nobre A, Choi J, Solinas M, Shehada S, Torella M, *et al.* Early outcomes of aortic valve replacement with PERCEVAL PLUS sutureless valve: results of the prospective multicentric MANTRA study. J Cardiothorac Surg. 2024;19(1):340.

Etude observationnelle MANTRA

Étude	Objectif et méthode	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																						
MANTRA Protocole + rapport d'étude fournis (rapport intermédiaire en date du 26/11/2024)	Recueillir des données sur la sécurité et les performances des dispositifs du portefeuille CORCYM pour le traitement des valvulopathies aortiques, mitrales et tricuspides. Extraction des données spécifiques à la bioprothèse PERCEVAL PLUS. Etude observationnelle, prospective, multicentrique, post-commercialisation, en vie réelle. Suivi prévisionnel des patients jusqu'à 10 ans. Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires mais prévision d'inclure 1650 patients (dont les patients du registre SURE-AVR) dans jusqu'à 70 centres, quelle que soit la prothèse CORCYM implantée. Nombre de patients implantés avec PERCEVAL PLUS : 535 (dont 45 issus du registre SURE-AVR).	<table><tr><th>Caractéristiques</th><th>n=535</th></tr><tr><td>Age moyen</td><td>72,7 ans ± 6,8</td></tr><tr><td>< 65 ans</td><td>70 (13,1%)</td></tr><tr><td>Entre 65 et 74 ans</td><td>234 (43,7%)</td></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>261 (48,8%)</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>n=533 53 (9,9%) / 275 (51,6%) / 187 (35,1%) / 15 (2,8%) / 2 (0,4%)</td></tr><tr><td>Euroscore logistique II moyen</td><td>n=454 3,6% ± 7</td></tr><tr><td>Score STS</td><td>n=244 3,6% ± 4,9</td></tr><tr><td>Score KCCQ</td><td>n=479 57,9 ± 23,1</td></tr><tr><td>EQ-5D</td><td>n=479 64,4 ± 20,5</td></tr><tr><td>ATCD de procédures cardiovasculaires</td><td>117 (21,9%)</td></tr><tr><td>Dont angioplastie coronaire</td><td>53 (9,9%)</td></tr><tr><td>Dont ATCD de remplacement valvulaire aortique</td><td>28 (5,2%)</td></tr><tr><td>Dont porteurs de stim. cardiaque ou déf</td><td>21 (3,9%)</td></tr><tr><td>Dont patients traités pour la FA</td><td>28 (5,2%)</td></tr></table>	Caractéristiques	n=535	Age moyen	72,7 ans ± 6,8	< 65 ans	70 (13,1%)	Entre 65 et 74 ans	234 (43,7%)	Sexe féminin	261 (48,8%)	NYHA I / II / III / IV	n=533 53 (9,9%) / 275 (51,6%) / 187 (35,1%) / 15 (2,8%) / 2 (0,4%)	Euroscore logistique II moyen	n=454 3,6% ± 7	Score STS	n=244 3,6% ± 4,9	Score KCCQ	n=479 57,9 ± 23,1	EQ-5D	n=479 64,4 ± 20,5	ATCD de procédures cardiovasculaires	117 (21,9%)	Dont angioplastie coronaire	53 (9,9%)	Dont ATCD de remplacement valvulaire aortique	28 (5,2%)	Dont porteurs de stim. cardiaque ou déf	21 (3,9%)	Dont patients traités pour la FA	28 (5,2%)	<table><tr><th>Données procédurales + hospitalisation</th><th>n=535</th></tr><tr><td>Sternotomie</td><td>322 (60,2%)</td></tr><tr><td>Mini-invasif</td><td>213 (38,8%)</td></tr><tr><td>Mini-sternotomie</td><td>111 (52,1%)</td></tr><tr><td>Mini-thoracotomie</td><td>102 (47,9%)</td></tr><tr><td>Taille S / M / L / XL</td><td>99 (18,5%) / 171 (32%) / 161 (30,1%) / 104 (19,4%)</td></tr><tr><td>Pontage aortocoronarien concomitant</td><td>155 (29%)</td></tr><tr><td>Traitement de la FA concomitant</td><td>45 (8,4%)</td></tr><tr><td>Geste sur la valve mitrale concomitant</td><td>23 (4,3%)</td></tr><tr><td>Geste sur la valve tricuspide concomitant</td><td>10 (1,9%)</td></tr><tr><td>Durée moyenne de la procédure</td><td>198,1 min ± 82,4 (n=524)</td></tr><tr><td>Durée moyenne de la CEC</td><td>89,2 min ± 42,7 (n=487)</td></tr><tr><td>Durée moyenne de clampage</td><td>60,3 min ± 29,6 (n=475)</td></tr><tr><td>Durée moyenne de séjour</td><td>12,1 j ± 8,1</td></tr></table> Résultats à 30 jours et 1 an : <table><tr><th></th><th>30 jours</th><th>1 an</th></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>n=420 53,8% / 42,1% / 4% / 0</td><td>n=263 70,7% / 27% / 1,5% / 0*</td></tr><tr><td>Score KCCQ</td><td>n=417 71,2 ± 22,2</td><td>n=245 85 ± 17,1</td></tr><tr><td>EQ-5D</td><td>n=413 71,9 ± 17,8</td><td>n=243 79,1 ± 13,5</td></tr></table> *1,5% non évaluables	Données procédurales + hospitalisation	n=535	Sternotomie	322 (60,2%)	Mini-invasif	213 (38,8%)	Mini-sternotomie	111 (52,1%)	Mini-thoracotomie	102 (47,9%)	Taille S / M / L / XL	99 (18,5%) / 171 (32%) / 161 (30,1%) / 104 (19,4%)	Pontage aortocoronarien concomitant	155 (29%)	Traitement de la FA concomitant	45 (8,4%)	Geste sur la valve mitrale concomitant	23 (4,3%)	Geste sur la valve tricuspide concomitant	10 (1,9%)	Durée moyenne de la procédure	198,1 min ± 82,4 (n=524)	Durée moyenne de la CEC	89,2 min ± 42,7 (n=487)	Durée moyenne de clampage	60,3 min ± 29,6 (n=475)	Durée moyenne de séjour	12,1 j ± 8,1		30 jours	1 an	NYHA I / II / III / IV	n=420 53,8% / 42,1% / 4% / 0	n=263 70,7% / 27% / 1,5% / 0*	Score KCCQ	n=417 71,2 ± 22,2	n=245 85 ± 17,1	EQ-5D	n=413 71,9 ± 17,8	n=243 79,1 ± 13,5	Etude de suivi exploratoire Données hémodynamiques non rapportées au regard du nombre important de données manquantes. Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié de la nouvelle technique de dimensionnement.
		Caractéristiques	n=535																																																																							
		Age moyen	72,7 ans ± 6,8																																																																							
		< 65 ans	70 (13,1%)																																																																							
		Entre 65 et 74 ans	234 (43,7%)																																																																							
		Sexe féminin	261 (48,8%)																																																																							
		NYHA I / II / III / IV	n=533 53 (9,9%) / 275 (51,6%) / 187 (35,1%) / 15 (2,8%) / 2 (0,4%)																																																																							
		Euroscore logistique II moyen	n=454 3,6% ± 7																																																																							
		Score STS	n=244 3,6% ± 4,9																																																																							
		Score KCCQ	n=479 57,9 ± 23,1																																																																							
EQ-5D	n=479 64,4 ± 20,5																																																																									
ATCD de procédures cardiovasculaires	117 (21,9%)																																																																									
Dont angioplastie coronaire	53 (9,9%)																																																																									
Dont ATCD de remplacement valvulaire aortique	28 (5,2%)																																																																									
Dont porteurs de stim. cardiaque ou déf	21 (3,9%)																																																																									
Dont patients traités pour la FA	28 (5,2%)																																																																									
Données procédurales + hospitalisation	n=535																																																																									
Sternotomie	322 (60,2%)																																																																									
Mini-invasif	213 (38,8%)																																																																									
Mini-sternotomie	111 (52,1%)																																																																									
Mini-thoracotomie	102 (47,9%)																																																																									
Taille S / M / L / XL	99 (18,5%) / 171 (32%) / 161 (30,1%) / 104 (19,4%)																																																																									
Pontage aortocoronarien concomitant	155 (29%)																																																																									
Traitement de la FA concomitant	45 (8,4%)																																																																									
Geste sur la valve mitrale concomitant	23 (4,3%)																																																																									
Geste sur la valve tricuspide concomitant	10 (1,9%)																																																																									
Durée moyenne de la procédure	198,1 min ± 82,4 (n=524)																																																																									
Durée moyenne de la CEC	89,2 min ± 42,7 (n=487)																																																																									
Durée moyenne de clampage	60,3 min ± 29,6 (n=475)																																																																									
Durée moyenne de séjour	12,1 j ± 8,1																																																																									
	30 jours	1 an																																																																								
NYHA I / II / III / IV	n=420 53,8% / 42,1% / 4% / 0	n=263 70,7% / 27% / 1,5% / 0*																																																																								
Score KCCQ	n=417 71,2 ± 22,2	n=245 85 ± 17,1																																																																								
EQ-5D	n=413 71,9 ± 17,8	n=243 79,1 ± 13,5																																																																								

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Méta-analyse

Les événements indésirables survenus dans la méta-analyse Ali-Hasan-Al-Saegh *et al.*⁷, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Etude observationnelle MANTRA

	Principaux événements précoces (≤ 30 jours)	Principaux événements tardifs (> 30 jours)
	n patients	
Décès	10 (1,9%)	22 (4,1%)
Nouveau stimulateur cardiaque	20 (3,7%)	Non décrit
Fibrillation atriale	19 (3,6%)	1 (0,2%)
Syndrome de bas débit cardiaque	11 (2,1%)	0
Insuffisance rénale aiguë	10 (1,9%)	0
Thrombocytopénie	8 (1,5%)	0
Choc cardiogénique	7 (1,3%)	0
Accident vasculaire cérébral	4 (0,7%)	3 (0,6%)
Endocardite	0	3 (0,6%)
Endocardite sur la prothèse valvulaire	0	1 (0,2%)

	Sortie de l'hôpital	30 jours	1 an
Fuites paravalvulaires			
n	324	330	228
Aucune	306 (94,4%)	310 (93,9%)	317 (95,2%)
Trace	13 (4%)	11 (3,3%)	7 (3,1%)
Faible	5 (1,5%)	8 (2,4%)	2 (0,9%)
Importante	0	1 (0,3%)	2 (0,9%)
Sévère	0	0	0
Fuites centrales			
n	346	348	228
Aucune	313 (90,5%)	318 (91,4%)	184 (84,4%)
Trace	30 (8,7%)	24 (6,9%)	26 (11,9%)
Faible	3 (0,9%)	6 (1,7%)	8 (3,7%)
Importante	0	0	0
Sévère	0	0	0

Matéiovigilance

Les données de matéiovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse PERCEVAL PLUS concernent la période de 2020 à novembre 2024 :

- France : incidence 0,62%. La principale occurrence observée concerne des cas de coaptations incomplètes (n=3).
- Europe (hors France) : incidence 0,27%. Les principales occurrences observées concernent : des implantations de stimulateurs cardiaques (n=15) et des cas de coaptations incomplètes (n=6).
- Monde (hors Europe) : incidence 0,8%. Les principales occurrences observées concernent : des implantations de stimulateurs cardiaques (n=9), des mauvais dimensionnements (n=9), des cas de coaptations incomplètes (n=9), des cas d'explantations per-opératoires du dispositif pour des raisons non connues (n=8) et des fuites périvalvulaires (n=8).

Une information de sécurité a été transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur, sur un retrait de lots concernant la gamme PERCEVAL PLUS. Un rappel des DM a été émis le 19/01/2024. La cause de ce rappel était la possibilité de présence de particules polymères dans le produit fini.

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport à la précédente évaluation, une méta-analyse non spécifique et une étude spécifique à PERCEVAL PLUS ont été retenues.

Les résultats définitifs de l'étude pivotale PERSIST AVR (comparant PERCEVAL S aux bioprothèses valvulaires aortique chirurgicales conventionnelles) tels que demandés pour la demande de renouvellement d'inscription ne sont pas disponibles. Cette étude prévoyait d'arrêter l'étude dès que les objectifs avaient été atteints (non infériorité sur le critère MACCE et supériorité sur un résultat secondaire). Ces conditions ayant été atteintes et observant un taux plus important d'implantation de stimulateurs cardiaques qu'attendu, cette étude a été stoppée. Cette étude avait été réalisée avec une technique de dimensionnement des bioprothèses PERCEVAL qui n'est actuellement plus recommandée par le fabricant (l'« oversizing ») et qui, selon lui, était un facteur d'implantation de stimulateur permanent et de gradients élevés. En conséquence, aucune comparaison à 5 ans ne sera disponible entre les prothèses conventionnelles et les valves de la gamme PERCEVAL.

L'étude MANTRA post-commercialisation a été mise en place pour suivre spécifiquement les bioprothèses PERCEVAL PLUS avec la nouvelle technique de dimensionnement recommandée par le fabricant. Elle a pour ambition de suivre ces prothèses avec la technique de dimensionnement actuelle sur 10 ans de suivi.

Cette problématique de dimensionnement avait déjà été prise en compte par la Commission dans ses derniers avis rendus sur la gamme PERCEVAL en 2024.

Au total, l'intégralité des résultats fournis ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfices / risques des bioprothèses de la gamme PERCEVAL dans les indications revendiquées.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la sténose aortique consiste à remplacer la valve défaillante. Lorsqu'il est jugé indispensable, la technique de référence fait appel au remplacement valvulaire aortique chirurgical. Pour

les patients avec sténose aortique sévère, les dernières recommandations européennes de 2021¹² mettent toujours en avant la nécessité de poser l'indication lors d'une réunion multidisciplinaire tout en prenant en compte les préférences du patient. L'évolution des recommandations dans les arbres décisionnels repose dorénavant plus sur un critère d'âge avec un seuil fixé à 75 ans :

- pour les patients de moins de 75 ans à faible risque chirurgical (score STS ou EUROSCORE II < 4%) ou patients opérables non éligibles à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, la réalisation d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique est recommandée ;
- pour les patients d'au moins 75 ans ou les patients contre-indiqués ou à haut risque chirurgical pour la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (score STS ou EUROSCORE II > 8%) et éligible à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, la pose d'un TAVI par voie transfémorale est recommandée ;
- pour tous les autres patients, la réalisation d'une chirurgie valvulaire aortique conventionnelle ou la pose d'un TAVI peut être réalisée après prise en compte des caractéristiques cliniques, anatomiques et procédurales.

Les recommandations de bonne pratique en vigueur n'abordent pas spécifiquement la place des valves « sans suture » ou avec un nombre minimal de suture dans la stratégie de prise en charge de la sténose aortique.

En ce qui concerne le remplacement valvulaire aortique, les prothèses mécaniques sont très résistantes mais favorisent la formation de thrombus. A ce titre, les personnes porteuses de ce type de valve sont sous traitement anticoagulant à vie.

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les patients de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué. Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée.

L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve biologique chirurgicale par rapport à une autre.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire aortique PERCEVAL PLUS dans la prise en charge de la sténose aortique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

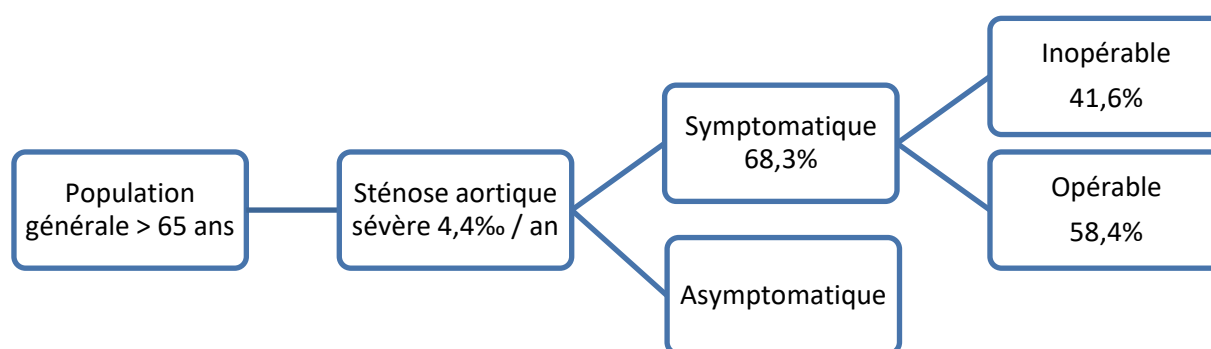
Les valvulopathies aortiques sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital des patients.

¹² Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60(4):727-800.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une enquête épidémiologique réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹³.

La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcathédrique¹⁴. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :



4.2.3 Impact

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple. La détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire réintervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-implantation, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire.

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération¹⁵.

La bioprothèse valvulaire aortique PERCEVAL PLUS répond à un besoin déjà couvert.

¹³ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.

¹⁴ Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, *et al.* Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2635-2642.

¹⁵ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par PERCEVAL PLUS, cette bioprothèse valvulaire aortique a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de PERCEVAL PLUS sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique.
L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Pour l'activité de soins de chirurgie cardiaque mentionnée au 10° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique (CSP), les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-69 à R. 6123-74 et aux articles D. 6124-121 à D. 6124-130 du CSP. Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations d'activités de soins via les décrets suivants :

- Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie¹⁶ ;
- Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie¹⁷.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable PERCEVAL PLUS est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique ≤ 3 T ;
- Gradient spatial maximal de champ maximum de 9 100 G/cm (ou 91 T/m) ;

¹⁶ Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046848991> [consulté le 04/03/2025]

¹⁷ Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046849056> [consulté le 04/03/2025]

- Utilisation d'une bobine RF corps entier émettrice polarisée circulairement (CP) avec n'importe quelle combinaison de bobines RF réceptrices seulement ;
- Taux d'absorption spécifique (SAR) moyen pour le corps entier indiqué par le système IRM de 2 W/kg (mode de fonctionnement normal) ou moins.

Dans ces conditions, la prothèse PERCEVAL PLUS est censée produire une élévation maximale de la température de moins de 1,6°C après 15 minutes continues d'examen d'IRM à 1,5 T, et de moins de 1,5°C après 15 minutes continues d'IRM à 3 T.

Des tests non cliniques indiquent que l'artéfact provoqué par le dispositif dépasse d'environ 10 mm du système de la prothèse PERCEVAL PLUS lorsque le cliché est pris dans le cadre d'une séquence en écho de gradient avec un appareil IRM de 3,0 T.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁸.

6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

En sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats actualisés de l'étude MANTRA. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).

7. Durée d'inscription proposée

5 ans.

8. Population cible

En reprenant le modèle de Durko *et al.*¹⁴ et en se basant sur les données de l'INSEE de 2025¹⁹ (68,6 millions d'habitants en France avec 21,8% âgés d'au moins 65 ans), le nombre de nouveaux patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie serait de l'ordre de 26 250.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent d'apprécier la population rejointe de patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse avec armature sur la période 2019-2023 :

¹⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/evaluation_de_la_compatibilite_irm_des_dispositifs_medicaux_implantables_guide.pdf [consulté le 04/03/2025]

¹⁹ Thélot H. En 2024, la fécondité continue de diminuer, l'espérance de vie se stabilise. Insee Première 2025.

Code	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	4 891	3 598	3 261	3 278	3 184
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	580	438	421	369	455
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	2 903	2 811	2 657	2 997	3 066
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	92	71	86	105	124
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	3 145	2 687	2 623	2 619	2 787
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	21	17	20	30	20
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	702	647	629	705	707
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	1 375	1 304	1 266	1 406	1 522
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	74	99	103	108	110
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	227	207	210	228	226
	Total	14 010	11 879	11 276	11 845	12 201

La population cible des patients avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 26 250 patients par an.

Toutes indications confondues (sténose et insuffisance aortique), la population traitée avec une chirurgie de la valve aortique est de l'ordre de 12 000 patients annuels sur les quatre dernières années.